



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CORRELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A LEUCEMIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho submetido por
Joana Carolina de Nóbrega Vieira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. Francisco Proença

Junho de 2015

Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is time to understand more, so that we may fear less.

Marie Curie

Agradecimentos

O espaço limitado desta secção não me permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que fizeram parte, direta ou indiretamente, do meu percurso académico e que possibilitaram de alguma maneira o cumprimento dos meus objetivos. Desta forma, deixo um sentido e profundo agradecimento por me terem proporcionado crescimento científico e aumento de maturidade pessoal.

Ao Dr. Francisco Proença, meu orientador, por ter aceitado este trabalho final e proporcionado as condições necessárias e de excelência para a elaboração do mesmo. Ainda, por estimular o meu interesse pela procura de mais conhecimento na área de Periodontologia.

Aos meus familiares, pelo incentivo e orgulho sentido ao longo destes cinco anos. Especialmente, aos meus Pais, Fernando e Maria João, e à minha irmã Catarina, pelo amor, paciência, alegria, determinação e ânimo que ofereceram sem hesitação e em qualquer circunstância. Estou muito grata pelo esforço feito para que pudesse frequentar este curso, por tudo o que aprendi com eles sobre a vida e também por me terem tornado na pessoa que sou hoje.

Não podia deixar de agradecer à Titia, Brith-Marie, que foi uma Avó presente, apesar de ter vivido longe e embora já não esteja connosco, foi e sempre será uma pessoa muito especial para mim, da qual me orgulho e a quem agradeço profundamente tudo o que fez, sem reservas, por mim.

Às minhas amigas Chris e Catarina, por serem as amigas de sempre, compreenderem as minhas ausências e ajudarem em tudo o que estava ao seu alcance.

À Mafalda, excelente colega de trabalho, por me ter acompanhado e ajudado nestes cinco anos, tanto em âmbito académico como também pessoal.

Ao João, pela paciência e compreensão, pelo interesse com que me ouve falar desta área que tanto me fascina e por ter sido uma pessoa muito especial nestes últimos anos.

Resumo

A Leucemia é uma doença oncológica grave provocada pela desordem dos precursores hematopoiéticos ao nível da medula óssea, resultando na diferenciação e proliferação de células neoplásicas.

Estas alterações neoplásicas provocam uma diminuição da capacidade de produção de células normais e consequentemente impedem-nas de realizarem as suas funções, podendo causar infeções e hemorragias com repercussões fatais.

As manifestações orais são comuns nas fases iniciais da Leucemia, principalmente o aumento de volume gengival e a hemorragia gengival espontânea. As manifestações orais podem ser secundárias a condições como a neutropenia, a trombocitopenia, ou ainda, ser consequência da infiltração de células leucémicas nos tecidos.

A má higiene oral pode ser um dos principais fatores para o aumento das manifestações orais nos doentes com Leucemia, pois a presença de inflamação gengival deve-se à infiltração de células leucémicas que, juntamente com a inflamação induzida por placa bacteriana, vai agravar as manifestações orais. Assim, é crucial a educação e manutenção de uma boa higiene oral nestes doentes antes, durante e após a quimioterapia, para que haja diminuição das manifestações orais, permitindo que estes tenham uma melhor qualidade de vida.

Desta forma, é importante que o Médico Dentista esteja atento a alterações sistémicas e orais nos seus doentes e deve procurar averiguar a etiologia das mesmas, permitindo o correto diagnóstico e tratamento precoce de situações oncológicas graves, como é a Leucemia aguda. Este deve também fazer parte da equipa multidisciplinar no acompanhamento destes doentes, diminuindo a morbilidade relacionada com as complicações orais que a doença provoca e intervir nas que possam resultar dos tratamento anti neoplásicos.

Palavras-Chave: Leucemia, aumento de volume gengival, hemorragia gengival, medicina dentária

Abstract

Leukaemia is a severe way of cancer that begins with a hematopoietic precursors' bone marrow disorder and results in the differentiation and proliferation of neoplastic cells.

These neoplastic alterations cause a decrement in the capacity of production of normal cells and inhibits them from carrying out their functions. These alterations may cause infections and bleeding with fatal consequences.

Oral manifestations, mainly in gingival enlargement and spontaneous gingival bleeding, are common in early stages of Leukaemia. The oral manifestations may be secondary to other conditions such as neutropenia, thrombocytopenia or even be the result of leukemic cells' infiltration in tissues.

Poor oral hygiene can be one of the major factors in the increment of oral manifestations in patients with Leukaemia because the presence of gingival inflammation due to infiltration of leukemic cells along with the inflammation induced by bacterial plaque will exacerbate oral manifestations. Thus education and preserving good oral hygiene are crucial in the patients before during and after chemotherapy so that there is a decrement of oral manifestations allowing them to have a better quality of life.

Therefore, it is important that Dentist recognize systemic and oral changes in their patients seeking the etiology of these alterations so that the correct diagnosis and early treatment of serious oncological situations such as acute Leukaemia is permitted. Dentists should also be part of a multidisciplinary team in monitoring these patients and should also intervene in complications resulting from anti-neoplastic treatment, reducing the morbidity associated with oral complications from the disease.

Keywords: Leukaemia, gingival enlargement, spontaneous gingival bleeding, dentistry

Índice

I. Introdução	17
II. Desenvolvimento.....	19
1. Doença periodontal	19
1.1. Definição e etiopatologia	19
1.2. Saúde periodontal e fatores biológicos de proteção	20
1.3. Progressão da doença periodontal	20
1.4. Fatores etiológicos não induzidos por placa bacteriana	21
1.5. Imunologia na doença periodontal	21
1.5.1. Leucócitos	22
2. Leucemia.....	24
2.1. Definição	24
2.2. Células hematológicas.....	24
2.3. Células Leucémicas e etiologia da Leucemia	25
2.4. Classificação das Leucemias	27
2.4.1. Leucemias Agudas.....	27
2.4.1.1 Leucemia Linfocítica Aguda	28
2.4.1.2 Leucemia Mieloide Aguda.....	29
2.4.2. Leucemias Crônicas	32
2.4.2.1 Leucemia Linfocítica Crónica	33
2.4.2.2 Leucemia Mieloide Crónica.....	33

3. Manifestações clínicas da Leucemia.....	35
3.1 Manifestações sistémicas da Leucemia.....	35
3.2 Manifestações orais da Leucemia	36
3.2.1. Aumento de volume gengival	38
3.2.2. Hemorragia gengival.....	40
4. Correlação da doença periodontal com a Leucemia	41
4.1 Placa bacteriana e hemorragia gengival	41
4.2. Correlação de parâmetros hematológicos com parâmetros periodontais	42
5. Abordagem do Médico Dentista no doente com Leucemia.....	45
 III. Conclusão	 48
 IV. Bibliografia	 50

Índice de Figuras

Figura 1 - Células Hematopoiéticas. Adaptado de: A. Rad (2009). Hematopoiesis diagram. <i>Creative Commons</i>	25
--	----

Lista de Abreviaturas

IL-1 – Interleucina 1

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-17 – Interleucina 17

LLA – Leucemia Linfocítica Aguda

LLC – Leucemia Linfocítica Crónica

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

LMC – Leucemia Mieloide Crónica

PGE₂ – Prostaglandinas E₂

PMN – Leucócitos Polimorfonucleares

RANKL - *Receptor Activator for Nuclear Fator κ B Ligand*

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

I. Introdução

Assiste-se todos os anos, ao aumento significativo de novos casos oncológicos, principalmente nos países desenvolvidos, o que tem trazido novos desafios aos sistemas de saúde. Tanto o envelhecimento populacional como as alterações no estilo de vida tais como: consumo de tabaco, álcool, sedentarismo, poluição e má alimentação, têm sido apontados como as causas para este crescendo. Assim, o cancro constitui um grande problema de saúde pública, devendo ser abordado de uma perspectiva clínica multidisciplinar.

O cancro é um termo genérico para um vasto grupo de doenças oncológicas que podem afetar qualquer zona do organismo. Caracteriza-se pelo rápido e descontrolado crescimento de células neoplásicas localizadas num órgão que podem invadir outros órgãos, levando ao aparecimento de metástases. Quando precocemente diagnosticados, um número significativo de cancros podem ser curados através de cirurgia, radioterapia, ou quimioterapia (World Health Organization [WHO], 2015).

Na Leucemia, são produzidas células hematológicas anormais que se dividem produzindo cópias delas mesmas, da mesma forma que as células normais. Contudo, nas células leucémicas, as suas funcionalidades estão alteradas e a apoptose não ocorre, levando à acumulação destas. O número de células leucémicas sobrepõe-se ao das células normais, impossibilitando estas últimas de realizarem eficazmente as suas funções, dando origem processos infecciosos e hemorrágicos (Mckenna, 2000).

Em 2012, em todo o Mundo, surgiram 14.1 milhões de novos casos de cancro, cerca de 32.6 milhões de pessoas tinham sido diagnosticadas com cancro nos cinco anos anteriores e 8.2 milhões de pessoas morreram por causa desta doença. A taxa geral da incidência do cancro é 25% mais elevada em homens do que em mulheres e existe ainda uma tendência para se verificar um aumento de óbitos da população com cancro. É importante que haja avanços científicos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento do cancro pois, caso não ocorram, é esperado que as cerca de 8.2 milhões de mortes por cancro em 2012 passem para 14.6 milhões no ano de 2035 (American Association for Cancer Research (AACR), 2014; Ferlay et al., 2013).

Na Europa, em 2012 foram diagnosticados aproximadamente 2.6 milhões de novos casos de cancro sendo que cerca de 1.75 milhões de mortes foram devidas a esta doença. Relativamente à Leucemia, a incidência foi cerca de 82.3 novos casos por 100.000 pessoas e a mortalidade foi aproximadamente de 53.8 em 100.000 pessoas (Ferlay et al., 2013).

Atualmente, as estatísticas nacionais disponíveis sobre o cancro são limitadas. Contudo, do total de óbitos ocorridos em 2012 e 2013 em Portugal, 23.9% deveu-se à existência de um tumor maligno, o que se traduziu em 25.758 das mortes no ano 2012. Nesse mesmo ano, o número de óbitos registados devido a Leucemia foi de 855 casos. Em 2014, a mortalidade provocada pela doença oncológica correspondeu a cerca de 25% do total de mortes. Também em Portugal, a mortalidade é mais elevada no sexo masculino. Em 2012, 60% dos óbitos foram de doentes do sexo masculino (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2014; INE, 2014; World Health Organization [WHO], 2014).

A doença periodontal, que inclui a gengivite e a periodontite, corresponde a um processo inflamatório multifatorial, que afeta os tecidos de suporte dos dentes. A sua relação com doenças sistémicas é efetiva, podendo estas originar e exacerbar alterações ao nível do periodonto. As alterações na cavidade oral podem ser o primeiro e único sinal presente nos doentes com Leucemia e por isso a deteção precoce dessas alterações pode levar à suspeição e consequentemente ao diagnóstico de Leucemia.

Com esta revisão, pretende-se abordar a correlação da doença periodontal com a Leucemia, compreender em que medida uma doença afeta a outra, quais as suas implicações e principalmente, conhecer de que modo o Médico Dentista pode detetar e dar resposta a situações deste âmbito na sua prática clínica.

II. Desenvolvimento

1. Doença periodontal

1.1. Definição e etiopatologia

A doença periodontal consiste num processo inflamatório com etiologia multifatorial, que leva à destruição dos tecidos de suporte do dente, o periodonto. Este é constituído pelo osso alveolar, ligamento periodontal, cimento e a gengiva (Benedetto, Gigante, Colucci, & Grano, 2013; Ramseier, Duong, & Schmid, 2014).

Tanto a placa bacteriana como o cálculo dentário são necessários mas não suficientes para causar a doença periodontal, sendo também necessário considerar a suscetibilidade individual, os fatores de risco do indivíduo e os fatores ambientais (Ramseier et al., 2014).

Milhões de bactérias colonizam a cavidade oral de forma simbiótica e contínua ao longo da vida dos indivíduos, sem que haja prejuízo do periodonto. A associação dessas bactérias com a doença periodontal ocorre como resultado de alterações relativas à suscetibilidade individual ou de alterações sistémicas que levam a modificações nas respostas imunoinflamatórias do hospedeiro (Bartold & Van Dyke, 2013; Benedetto et al., 2013).

O fator etiológico primário da doença periodontal é a placa bacteriana e resulta da associação de múltiplas bactérias periodontopatogénicas, na sua maioria Gram-negativas que, proliferam e de forma sinérgica apresentam novas propriedades antigénicas, destruindo o equilíbrio entre as bactérias e o hospedeiro. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythus* e *Treponema denticola* são consideradas os principais agentes etiológicos da doença periodontal (Yost, Duran-Pinedo, Teles, Krishnan, & Frias-Lopez, 2015; Hajishengallis, 2014).

1.2. Saúde periodontal e fatores biológicos de proteção

A gengiva clinicamente saudável é encontrada em indivíduos com um padrão satisfatório e regular de controlo de placa bacteriana, apresentando-se com coloração rósea, consistência firme e contorno festoneado da margem gengival ao nível da junção amelocimentária. Portanto, sem sinais inflamatórios. No entanto, histologicamente esta, mesmo saudável, contém infiltrado de células inflamatórias como os leucócitos, mais precisamente neutrófilos e linfócitos (Hajishengallis & Hajishengallis, 2013).

Numa gengiva clinicamente saudável, a resposta protetora do organismo à invasão microbiana realiza-se sem que haja desenvolvimento de uma condição patológica, devido aos fatores de defesa do organismo. Estes incluem a regular descamação das células epiteliais na cavidade oral, a barreira epitelial intacta, o fluxo do fluído crevicular, a produção e o efeito anti microbiano dos anticorpos, a ação fagocitária dos neutrófilos e dos macrófagos e o efeito do Complemento e da saliva sobre os microrganismos. Contudo, quando estes mecanismos de defesa são afetados, quer por um aumento significativo de bactérias periodontopatogénicas, quer pela imunossupressão ou quer pela infiltração de células neoplásicas, pode ocorrer o desenvolvimento da doença periodontal (Bartold & Van Dyke, 2013; Kayal, 2013).

1.3. Progressão da doença periodontal

Normalmente, as formas da doença periodontal traduzem-se em alterações associadas à placa bacteriana que têm início numa inflamação percetível da gengiva denominada gengivite. Devido a um desequilíbrio na relação hospedeiro-microrganismos, esta inflamação pode evoluir e envolver o compartimento inferior do periodonto, levando ao desenvolvimento de periodontite (Kayal, 2013).

A acumulação da placa bacteriana e do cálculo dentário na margem gengival, leva ao aumento do infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo, ocorrendo destruição das fibras de colagénio e proliferação vascular, originando a gengivite. Nesta, a gengiva apresenta-se mais avermelhada, sendo o resultado da proliferação dos vasos sanguíneos no plexo dento-gengival. O aumento de volume gengival devido ao edema ou a fibrose

e ainda, a presença de hemorragia durante a escovagem, são outros sinais clínicos da inflamação gengival. Com a instituição de medidas adequadas de higiene oral, o processo inflamatório é revertido, não havendo consequências permanentes no periodonto (Hajishengallis, 2014; Igari, Kudo, Toyofuku, Inoue, & Iwai, 2014).

Por outro lado, sem o controlo de placa bacteriana ocorre uma progressão da inflamação e da acumulação da placa mais apicalmente, o que se traduz num aumento do número de microrganismos anaeróbios Gram-negativos. Pode assim instaurar-se uma situação de inflamação com destruição do sistema de suporte do dente - a periodontite (Bartold & Van Dyke, 2013).

A periodontite é caracterizada pela perda de inserção devido à destruição do tecido conjuntivo e pela reabsorção do osso alveolar, podendo levar a mobilidade dentária e a perda de dentes. A sua progressão pode ser rápida e envolver predisposição genética - Periodontite Agressiva - ou ser lenta e estar mais associada a fatores externos como a placa bacteriana e o tabaco – Periodontite Crónica (Ramseier et al., 2014).

1.4. Fatores etiológicos não induzidos por placa bacteriana

O fator etiológico primário da doença periodontal é a placa bacteriana. No entanto, existem lesões inflamatórias gengivais não induzidas por placa, podendo estas ser causadas por medicamentos, alergias, ou alterações sistémicas, como a imunossupressão e outras condições metabólicas. Os fatores genéticos, que se traduzem no aumento da suscetibilidade do hospedeiro, o consumo de tabaco e de álcool, a malnutrição, os fatores socioculturais, ou o *stress*, são também considerados fatores determinantes da doença periodontal (Bartold & Van Dyke, 2013; Lu et al., 2014; Ramseier et al., 2014).

1.5. Imunologia na doença periodontal

A formação da placa bacteriana desencadeia uma resposta imunoinflamatória pelo hospedeiro. Esta resposta aos antígenos dos microrganismos pode ser o fator mais

marcante para as alterações tecidulares, sendo esta a determinar o desenvolvimento e progressão da doença periodontal. Desta forma, a eficácia protetora do processo inflamatório e o potencial patogénico dos microrganismos podem ser significativos nas diferenças encontradas relativamente à suscetibilidade individual à doença periodontal (Hajishengallis, 2014; Ramseier et al., 2014).

A reação inflamatória é basicamente uma reação do organismo do hospedeiro aos microrganismos periodontopatogénicos e tem o objetivo de impedir que os mesmos disseminem e invadam os tecidos mais profundos (Yost et al., 2015).

Se existir uma reação de defesa exagerada, há destruição de células e tecido conjuntivo. Desta forma, os processos de combate à doença periodontal podem ser os responsáveis por grande parte das lesões teciduais existentes na Gengivite e Periodontite (Lu et al., 2014; Ramseier et al., 2014).

As doenças sistémicas podem ainda aumentar a severidade da doença periodontal mas também o inverso pode ocorrer, ou seja, uma doença periodontal pode ter repercussões sistémicas (Igari et al., 2014; Kayal, 2013).

1.5.1. Leucócitos

As células sanguíneas desempenham funções relevantes na conservação de um periodonto saudável. Os leucócitos estão envolvidos nas reações inflamatórias e têm a função de proteção contra microrganismos e a de libertação de citocinas pro-inflamatórias. Os leucócitos do sulco gengival são a primeira linha de defesa contra microrganismos periodontopatogénicos. Quando existe agressão bacteriana estes são quimiotaxicamente recrutados em grande número para combate à mesma, surgindo um infiltrado leucocitário. Este processo inclui o envolvimento de diversos fatores como os produtos bacterianos, os recetores *toll-like*, as citocinas e os mediadores quimiotáxicos que, atuam no sistema imune inato e adaptativo. Também o Complemento tem uma função importante no sistema de defesa do organismo (Benedetto et al., 2013; Hajishengallis, 2014).

O tipo de leucócitos mais encontrado na resposta inflamatória são os leucócitos Polimorfonucleares (PMN), mais especificamente os neutrófilos (95%). Também é frequente encontrar-se monócitos, linfócitos T e linfócito B. O infiltrado leucocitário tem características paradoxais que, por um lado, limitam a invasão bacteriana e, por outro, podem ter efeitos de destruição tecidual quando há uma resposta imune excessiva (Hajishengallis & Hajishengallis, 2013; Kayal, 2013).

Os neutrófilos, para além da sua capacidade fagocitária, formam uma barreira entre a placa bacteriana e o epitélio do sulco que impede a invasão bacteriana. Estes aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias - interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) - que promovem a destruição tecidual (Benedetto et al., 2013; Kayal, 2013).

Os mediadores da inflamação, como as interleucinas, prostaglandinas (PGE₂), TNF- α , e os neutrófilos, ao estarem presentes na corrente sanguínea, podem contribuir para o agravamento de condições sistêmicas (Hajishengallis, Chavakis, Hajishengallis, & Lambris, 2015; Igari et al., 2014).

Os linfócitos B e T aumentam a expressão de células RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Fator κ B Ligand*) que estão envolvidas nos processos de produção osteoclástica. Os linfócitos T promovem ainda o aumento do TNF- α e de Interleucina-17 (IL-17) que, por sua vez, aumentam os níveis de RANKL em osteoblastos, o que contribui para a osteoclastogénese. Assim, a IL-17 é uma citocina pro-inflamatória e pro-osteoclastogénica que promove a reabsorção alveolar (Benedetto et al., 2013; Hajishengallis et al., 2015; Kayal, 2013).

Na inflamação gengival, os linfócitos T produzem também a Interleucina-4 (IL-4). A IL-4 está envolvida em processos de imunorregulação, tendo funções anti-inflamatórias e de reparação tecidual. Esta inibe a função dos macrófagos e induz a apoptose dos monócitos presentes na inflamação, impedindo que a doença periodontal progrida (Navarrete et al., 2014).

Desta forma, os leucócitos são essenciais na resposta imunoinflamatória apesar de participarem também nos processos de destruição tecidual e de reabsorção alveolar.

2. Leucemia

2.1. Definição

A Leucemia é uma doença maligna hematológica que resulta da proliferação de células neoplásicas precursoras hematopoéticas linfocíticas ou mieloides, estando estas presentes na medula óssea e no sangue. Nesta doença, ocorrem alterações na diferenciação, regulação e apoptose, levando à proliferação desregulada de células sanguíneas (Mckenna, 2000).

A multiplicação de células leucémicas causa a depressão da medula óssea, citopenia e morte. Existe uma vasta multiplicidade de manifestações clínicas resultantes destas alterações celulares, podendo ir desde sintomas com pouca relevância clínica e não valorizadas pelo doente até condições clínicas muito complicadas, nomeadamente infeções e hemorragias (Mckenna, 2000; Moghareh et al., 2014).

2.2. Células hematológicas

As células hematológicas originam-se na medula óssea através de um processo complexo e altamente organizado responsável pela produção das mesmas, a hematopoiese, que é responsável pelo crescimento, divisão e diferenciação das células sanguíneas. As citocinas são responsáveis pelo controlo e diferenciação das células hematopoiéticas e as células endoteliais pela manutenção ou libertação das células hematopoéticas da medula óssea para o sangue periférico (Moghareh et al., 2014; Tsubokawa & Sato, 2014).

As classes de células que resultam das células estaminais hematopoiéticas pluripotentes (**Ilustração 1**) são duas: as células mieloides e as células linfocitárias. As células mieloides compreendem: os eritrócitos, que são responsáveis pelo transporte de oxigénio; os megacariócitos que dão origem aos trombócitos (plaquetas), cuja função passa pelo controlo hemorrágico; e os basófilos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos, que estão envolvidos no sistema de defesa do organismo. Os precursores linfocitários

envolvem os linfócitos T, os linfócitos B e ainda, as células NK (*Natural Killer*) (Moghareh et al., 2014; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

Os precursores mielóides e linfocitários dão origem aos leucócitos que incluem: os linfócitos T e B, os monócitos e os granulócitos: basófilos, neutrófilos e eosinófilos (Moghareh et al., 2014; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

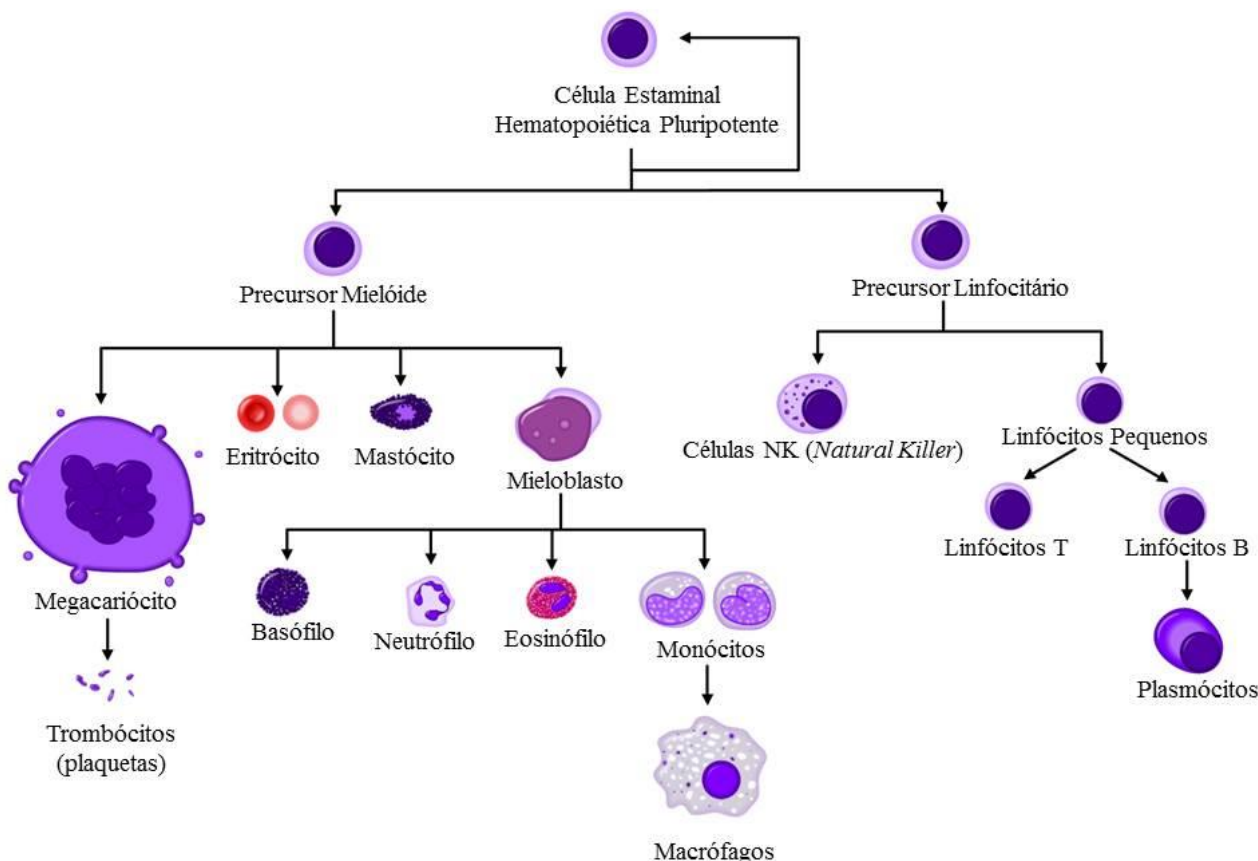


Figura 1 - Células Hematopoiéticas. Adaptado de: A. Rad (2009). Hematopoiesis diagram. *Creative Commons*

Se não houver uma diferenciação adequada das células estaminais hematopoiéticas pluripotentes, vão ocorrer alterações celulares que comprometem a integridade dos tecidos e ocorre insuficiência de órgãos e sistemas.

2.3. Células leucémicas e etiologia da Leucemia

Na Leucemia são produzidas células hematopoiéticas anormais. Estas células leucémicas produzem-se na medula óssea e de forma semelhante às células normais,

têm também a capacidade de autorrenovação. Contudo, nas Leucemias, este processo ocorre de forma descontrolada e o seu ciclo celular é alterado pelo que não sofrem diferenciação para células maduras e funcionais e, conseqüentemente, a sua apoptose é retardada. Desta forma, dificultam ou impedem a viabilidade dos leucócitos normais porque o número de células leucémicas aumenta de tal forma que ultrapassa o de células normais. As células leucémicas podem ainda disseminar para os nódulos linfáticos ou outros órgãos (Buss & Ho, 2011; Moghareh et al., 2014).

Assim, a Leucemia surge a partir da proliferação de clones de uma célula hematopoiética pluripotente alterada, o que implica uma alteração na diferenciação, regulação e apoptose celular (Buss & Ho, 2011; Deliverska & Krasteva, 2013).

A etiologia da Leucemia ainda é desconhecida mas o aumento do risco para esta doença oncológica pode estar associado a diversos fatores, tais como: síndrome de Down, elevadas doses de radiação usadas para tratamento de outros tipos de cancro, químicos como a benzina, infecção viral e o tabaco. Algumas irregularidades citogenéticas, como as alterações cromossómicas, podem inativar genes supressores de tumor ou ativar oncogenes, permitindo assim a desregulação da proliferação das células hematopoiéticas (Deliverska & Krasteva, 2013; Patil, Kalla, Ramesh, & Kalla, 2010).

Frequentemente, os doentes com Leucemia têm uma translocação cromossómica que resulta no cromossoma de *Philadelphia*. Este cromossoma codifica uma oncoproteína que é ativada através do recetor tirosina quinase e que, ativa diversos sinais que alteram as células estaminais hematopoiéticas (Baccarani et al., 2012; Dore, Devesa, Curtis, Linet, & Morton, 2012; Pavlů & Apperley, 2013).

A Leucemia é diagnosticada através do hemograma quando há alterações nos valores hematológicos mas o diagnóstico definitivo é determinado através do esfregaço de sangue periférico e do mielograma. A infiltração de células leucémicas nos tecidos periodontais pode ser confirmada através de biópsia ou de punção aspirativa (Abdullah, Yahya, Kummoona, Hilmi, & Mirza, 2002; Guan & Firth, 2015).

A orientação para o diagnóstico de Leucemia inicia-se pela procura de alterações nos padrões hematológicos do doente. No caso de ser um Médico Dentista a suspeitar desta condição sistémica, pela presença de valores alterados no hemograma, este deve direccionar o doente para o Médico Assistente a fim de realizar uma análise mais

pormenorizada da sua condição sistémica para um diagnóstico definitivo (Guan & Firth, 2015; Lim & Kim, 2014; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

O tratamento da Leucemia pode passar por diversas abordagens, que dependem do tipo e da progressão da doença. As formas mais comuns na abordagem anti leucémica, passam pela utilização de tratamentos como a quimioterapia, radioterapia e/ou, transplante de medula óssea ou de células estaminais hematopoiéticas do sangue periférico. O objetivo do transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas é aumentar os níveis celulares na medula óssea após os ciclos de quimioterapia (Moghareh et al., 2014; Zimmermann et al., 2015).

2.4. Classificação das Leucemias

Os tipos de Leucemia baseiam-se no tipo de célula sanguínea envolvida e na evolução da doença. As formas de Leucemia são: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Mieloide Crónica (LMC). A LLA é mais comum em idades precoces, normalmente em crianças com menos de 10 anos. A LMA e a LLC são o tipo mais comum em adultos (Dores et al., 2012; McKenna, 2000).

2.4.1. Leucemias agudas

Na forma aguda da doença são produzidas células imaturas caracterizadas por um bloqueio na diferenciação celular, impedindo a sua transformação em células hematológicas funcionais maduras. Este bloqueio maturativo é variável, o que proporciona a existência de subtipos de Leucemia. Na Leucemia aguda, a doença progride rapidamente e origina falência ao nível da medula óssea o que causa a expansão da mesma, e leva assim a condições clínicas como a anemia, infeção e hemorragia (Babu & Kavyashree, 2015; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

Geralmente, as manifestações clínicas da Leucemia aguda são: mal-estar geral semelhante a síndrome gripal, astenia, dores articulares, equimoses, epistaxe e

hemorragia gengival espontânea (Babu & Kavyashree, 2015; Deliverska & Krasteva, 2013)

Um dos fatores mais significativos para que ocorra remissão da Leucemia é a idade do doente quando diagnosticado e tratado pois, em idades mais precoces, existe uma taxa de remissão muito superior. A associação da Leucemia aguda com outras condições sistêmicas pode também influenciar o prognóstico da doença (Dores et al., 2012; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

Na Leucemia aguda como há uma proliferação exacerbada de células devido a um bloqueio maturativo, a sua classificação pode variar consoante o tipo de célula afetada e o tipo de anormalidade citogenética presente. Assim, tanto na Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) como na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) podem resultar diversos subtipos que determinam o tratamento e prognóstico da doença (Rose-Inman & Kuehl, 2014).

2.4.1.1 Leucemia Linfocítica Aguda

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é o tipo mais comum de Leucemia em crianças, atingindo maioritariamente doentes com menos de 10 anos. No entanto, pode também desenvolver-se em adultos. Esta Leucemia caracteriza-se pela proliferação excessiva de precursores linfocíticos imaturos devido a uma interrupção da maturação. Desta forma, não há produção de células linfocíticas funcionais e ocorre depressão da medula óssea, o que leva a complicações sistêmicas que podem conduzir à morte do doente. Contudo, os subtipos de LLA, que têm origem de células mais primitivas são menos agressivos e mais sensíveis à terapêutica anti leucémica (Babu & Kavyashree, 2015; Moghareh et al., 2014).

Alguns subtipos da LLA parecem estar associados a infeção pelo vírus *Epstein-Barr* ou à exposição a radiação na infância; no entanto, a explicação para a etiologia da maior parte dos subtipos desta Leucemia é desconhecida. Nos doentes adultos, a etiologia da LLA também é desconhecida, contudo, sabe-se que fatores como o tabaco, a exposição à radiação e a presença de mutações citogenéticas, como o cromossoma *Philadelphia*, podem aumentar o risco para a LLA (Deliverska & Krasteva, 2013; Dores et al., 2012).

Apesar da taxa de remissão neste tipo de Leucemia ser elevada (78-93%), a recidiva é relativamente comum (20%), pelo que afeta a taxa de sobrevivência destes doentes. Após a quimioterapia, existe um elevado risco de recidiva, principalmente nos doentes com idade avançada, nos doentes que têm um aumento significativo do nível leucocitário e ainda, nos que têm a presença de uma translocação cromossômica, como o cromossoma *Philadelphia*, fazendo com que o prognóstico destes seja mais reservado. Nos doentes com o cromossoma *Philadelphia* positivo é bastante favorável o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas como tratamento de primeira escolha uma vez que, a quimioterapia não apresenta bons resultados a longo prazo (Nishiwaki & Miyamura, 2012; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

2.4.1.2 Leucemia Mieloide Aguda

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo de Leucemia mais frequente em adultos. Ocorre devido a uma mutação nas células precursoras mieloides impedindo-as de se diferenciarem em células funcionais. Estas células imaturas ao proliferar em grande número invadem a medula óssea, interferindo com a produção normal de células mieloides (Mckenna, 2000; Moghareh et al., 2014).

Geralmente, os doentes com LMA, têm manifestações clínicas inespecíficas que se iniciam de forma repentina e são consequência da anemia, leucocitose, leucopenia e trombocitopenia provocadas pela mesma. A diminuição de células normais viáveis, como os eritrócitos e as plaquetas, origina condições como a anemia, a hemorragia espontânea e equimoses. Também, a diminuição de mieloblastos viáveis leva a infeções recorrentes (Moghareh et al., 2014; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

Desta forma, é comum que os doentes com LMA apresentem: astenia constante como resultado da anemia, hemorragias espontâneas que se devem à trombocitopenia e febre e infeções recorrentes devido à neutropenia (Hasan, Khan, & Reddy, 2015; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

A etiologia da LMA é desconhecida mas são conhecidos alguns fatores de risco para a mesma. A predisposição para esta Leucemia pode estar associada a anormalidades cromossômicas (Síndrome de Down), à exposição a elevadas doses de

radiação ou de quimioterapia, ou ainda, à elevada exposição a substâncias químicas, como o benzeno e o tabaco (Guan & Firth, 2015).

Os doentes com LMA não tratados, têm um prognóstico muito reservado, que resulta na sua morte em algumas semanas ou meses. O tratamento conduz a taxas de remissão da doença favoráveis, principalmente em doentes jovens, ocorrendo uma remissão de 90% em crianças e de 70% em jovens adultos sendo que, estes são capazes de tolerar mais favoravelmente a quimioterapia. Com o aumento da idade, a taxa de remissão tende a diminuir, sendo de 60% em adultos, e 40% em doentes idosos (Bradley, Dahman, Jin, Shickle, & Ginder, 2011; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

O principal tratamento para a LMA é a quimioterapia. Contudo, o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas é também uma opção de tratamento curativo da doença. A preparação do hospedeiro para o transplante faz-se através da quimioterapia, para eliminação de células neoplásicas existentes e para depressão do sistema imunológico, reduzindo a probabilidade de rejeição. Geralmente, antes de se realizar o transplante, aguarda-se a remissão da doença e a recuperação dos valores hematológicos. Contudo, esta abordagem aumenta o risco de processos infecciosos e hemorrágicos provocados pela quimioterapia, impedindo a realização do transplante (Gupta, Tallman, & Weisdorf, 2011; Vu et al., 2015).

Um estudo recente obteve resultados favoráveis quanto à utilização do transplante sem que seja necessário aguardar o período de recuperação hematológica após a quimioterapia. Este estudo concluiu que a taxa de sobrevivência não é afetada pelos níveis hematológicos após a quimioterapia nos doentes submetidos ao transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, não sendo então necessário aguardar o restabelecimento dos valores hematológicos (Vu et al., 2015).

Uma vez que a LMA tem vários subtipos, em 1976 foi realizada uma classificação, reformulada em 1985, denominada classificação Franco-Americana-Britânica, que se baseia numa classificação morfológica e citoquímica. No entanto, esta classificação é limitada à morfologia e o prognóstico da doença depende maioritariamente das características genéticas. Assim, em 2001, a Organização Mundial de Saúde formulou uma classificação para a LMA que inclui a morfologia, citogenética, imuno-histoquímica e ainda, considera as características clínicas mais frequentes. Esta classificação foi novamente reformulada em 2008. Assim, é possível categorizar LMA

de forma a determinar fatores prognósticos e terapêuticos mais específicos (Bennett et al., 1985; Vardiman et al., 2009).

Os subtipos da LMA na classificação Franco-Americana-Britânica são:

- M0 – LMA indiferenciada;
- M1 – LMA pouco diferenciada;
- M2 – LMA diferenciada;
- M3 – LMA promielocítica;
- M4 – LMA mielomonocítica;
- M5 – LMA monocítica;
- M6 – LMA eritroleucemia;
- M7 – LMA megacarioblástica (Bennett et al., 1985).

A classificação realizada pela Organização Mundial de Saúde designa os subtipos de LMA da seguinte forma:

- LMA com anomalias genéticas:
 - LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1;
 - LMA com inv(16)(p13.1;q22); CBDB-MYH11;
 - Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML-RARA;
 - LMA com t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL;
 - LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214;
 - LMA com inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1;
 - LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1;
 - LMA com mutação de NPM1;
 - LMA com mutação de CEBPA.
- LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia;
- Neoplasias mieloides relacionadas com terapia;

- LMA:
 - LMA com diferenciação mínima;
 - LMA sem maturação;
 - LMA com maturação;
 - LMA mielomonocítica aguda;
 - Leucemia monoblástica e leucemia monocítica;
 - Leucemia eritroide aguda;
 - Leucemia megacarioblástica aguda;
 - Leucemia basofílica aguda;
 - Panmielose aguda com mielofibrose.
- Sarcoma mieloide;
- Proliferações mieloides relacionadas com Síndrome de Down:
 - Mielopoesse anormal transitória;
 - Leucemia mieloide associada à Síndrome de Down.
- Neoplasia da célula dendrítica plasmocitoide blástica (Vardiman et al., 2009).

A classificação Frando-Americana-Britânico ainda é bastante usada na designação patológica do doente com LMA, por ser mais prática e por ser útil na diferenciação, enquanto não há caracterização citogenética/molecular que permita classificar a LMA segundo a Organização Mundial de Saúde (Walter et al., 2013).

Os subtipos na LMA que estão mais associados a manifestações orais, e portanto, mais descritos na literatura são: a Leucemia Mieloblástica Aguda e a Leucemia Mielomonocítica Aguda.

2.4.2. Leucemias crónicas

As Leucemias crónicas são mais frequentes em adultos e apresentam uma evolução mais lenta. Nestas, são produzidos leucócitos diferenciados com mutações que, numa primeira fase, podem ser funcionais e que posteriormente vão perdendo a sua

capacidade funcional. Assim, este tipo de Leucemia pode passar clinicamente despercebido pois, as manifestações clínicas não existem ou são pouco específicas. A manifestação mais comum é o mal-estar tipo síndrome gripal com dor óssea e articular, sendo estas últimas provocadas pela expansão da medula óssea (Deliverska & Krasteva, 2013; Mckenna, 2000; Moghareh et al., 2014).

2.4.2.1 Leucemia Linfocítica Crónica

A LLC é mais frequente nos idosos, aparecendo geralmente depois dos 60 anos. Muitas vezes, esta Leucemia é diagnosticada quando os doentes apresentam linfocitose nas análises hematológicas de rotina. A presença de linfadenopatia é comum nestes doentes, contudo, caso existam nódulos linfáticos bastante aumentados, o diagnóstico poderá ser o de Linfoma Linfocítico (Ghia & Hallek, 2014; Moghareh et al., 2014).

Na ausência de manifestações clínicas, o doente não deve ser submetido a tratamento pois, a sua aplicação pode ser mais prejudicial do que a doença em si. Portanto, o doente pode viver um longo período com a doença sem ser tratado mas deve ser acompanhado e serem realizadas análises clínicas regularmente para controlo da doença. As intervenções terapêuticas, como a quimioterapia, só devem ser realizadas caso a doença se torne sintomática ou progrida rapidamente (Ghia & Hallek, 2014; Moghareh et al., 2014).

Desta forma, nestes doentes só é administrada terapêutica na forma paliativa e não na forma curativa. A quimioterapia é aplicada quando o doente apresenta anemia, trombocitopenia, diminuição dos linfócitos, quando há uma evolução da linfadenopatia, ou ainda, se existe o aumento de manifestações clínicas como: suores noturnos, febre, astenia e perda de peso (Ghia & Hallek, 2014; Zimmermann et al., 2015).

2.4.2.2 Leucemia Mieloide Crónica

A LMC é comum em adultos (60 anos). Neste tipo, pode haver um período latente de até 5 anos desde o seu início, seguido de uma fase de evolução mais aguda. Na maioria dos doentes com LMC é comum estar envolvida a translocação

cromossômica que resulta no cromossoma *Philadelphia*. Desta forma, o diagnóstico deve ser confirmado através de análise citogenética (Baccarani et al., 2012; Pavlů & Apperley, 2013).

As manifestações clínicas na LMC não são frequentes mas incluem: febre baixa, perda de peso, astenia e suores noturnos. Assim, o diagnóstico de LMC geralmente é feito através de valores alterados no hemograma, sendo comum haver leucocitose e trombocitopenia (Baccarani et al., 2012).

Uma vez diagnosticado este tipo de Leucemia, pode ser administrado tratamento adequado e específico. Numa fase inicial, este tratamento passa pela administração de inibidores da tirosina quinase, que conduzem a um bloqueio das proteínas alteradas, melhorando o quadro da doença e, por vezes, leva mesmo à eliminação do defeito genético. Em caso do doente ser intolerante aos inibidores da tirosina quinase ou os resultados da terapia não serem os espectáveis, o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas torna-se uma opção terapêutica (Baccarani et al., 2012; Pavlů & Apperley, 2013).

O progresso no tratamento da LMC faz com que esta doença já não seja considerada fatal e incurável. No entanto, para um bom prognóstico é crucial que o diagnóstico seja precoce e que também seja administrada uma terapêutica adequada (Baccarani et al., 2012).

3. Manifestações clínicas da Leucemia

Verifica-se que a doença periodontal, geralmente na forma de aumento de volume gengival e hemorragia gengival, é uma das manifestações clínicas mais comuns nos doentes com Leucemia, principalmente nas fases mais iniciais da doença. Desta forma, o Médico Dentista é, frequentemente, procurado por estes doentes. Por isso, o Médico Dentista pode deparar-se com um doente com Leucemia diagnosticada e em fase de tratamento ou com um doente ainda não diagnosticado. Nesta última situação, é necessário que este procure a existência de uma condição sistémica pois, o diagnóstico precoce da Leucemia é crucial para o seu prognóstico favorável.

3.1 Manifestações sistémicas da Leucemia

As manifestações sistémicas da Leucemia podem ocorrer em qualquer tipo de Leucemia, contudo, são bastante mais significativas nas formas agudas da doença. Na Leucemia aguda, as consequências sistémicas da trombocitopenia, leucocitose e anemia têm um início precoce, rápido e grave, podendo causar a morte do doente em pouco tempo. As manifestações sistémicas estão assim associadas à diminuição das células hematopoiéticas funcionais, ou à infiltração das células leucémicas nos tecidos (Rose-Inman & Kuehl, 2014; Wagner, Fenchel, Back, Schulz, & Sachse, 2012).

A diminuição da produção de eritrócitos pode promover determinadas manifestações como: anemia, mal-estar geral e astenia. A trombocitopenia parece ser resultado da infiltração de células leucémicas na medula óssea e pode resultar em hemorragias espontâneas, equimoses e hematomas. A neutropenia pode causar febre intermitente e o aumento da suscetibilidade à infeção, levando a infeções virais e fúngicas recorrentes (Angst, Dutra, Moreira, & Kantorski, 2011; Guan & Firth, 2015; Moghareh et al., 2014; Wagner et al., 2012).

Com a progressão da doença, as células leucémicas invadem a corrente sanguínea e infiltram-se nos tecidos, como a gengiva e outros órgãos. A infiltração de células leucémicas nos órgãos causa esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia. Outras manifestações clínicas sistémicas comuns nos doentes com Leucemia são: perda

de apetite, perda de peso, odinofagia, vômitos e dores articulares (Guan & Firth, 2015; Hou et al., 1997; Lim & Kim, 2014).

3.2 Manifestações orais da Leucemia

É comum que as doenças sistêmicas sejam expressas na cavidade oral através de alterações nos tecidos orais, incluindo o periodonto. Então, torna-se importante que os Médicos Dentistas tenham conhecimentos sobre as doenças sistêmicas que causam manifestações orais.

As manifestações orais da Leucemia são comuns sendo que, cerca de 65% dos doentes com Leucemia apresentam sinais e sintomas na cavidade oral durante o decurso da doença. Estas ocorrem geralmente numa fase inicial da mesma, sendo importantes para o diagnóstico quando esta patologia ainda não está clinicamente diagnosticada pois, as manifestações orais podem ser as únicas manifestações iniciais da doença. Portanto, o Médico Dentista pode ser o primeiro profissional de saúde em contacto com um doente com leucemia não diagnosticada (Deliverska & Krasteva, 2013; Hasan et al., 2015; Reenesh, Munishwar, & Rath, 2012).

A LMA é o tipo de Leucemia em que as manifestações orais são mais frequentes, nomeadamente nos seus subtipos: Leucemia Monocítica Aguda (66,7%) e Leucemia Mielomonocítica Aguda (18,5%). Estes tipos de Leucemia estão mais associados a manifestações orais porque a infiltração de células leucémicas nos tecidos orais é mais comum (Chi, Neville, Krayner, & Gonsalves, 2010; Motwani et al., 2013; Sukhdeo, Kapil, & Neeraj, 2014).

Nas crianças com LLA, as manifestações orais também são comuns. Algumas condições inflamatórias como a inflamação gengival e a mucosite são das principais manifestações orais nestes doentes. Estes têm também maior suscetibilidade à infeção devido à imunossupressão (Babu & Kavyashree, 2015; Javed et al., 2012).

O estado geral da saúde do doente com Leucemia influencia a existência e a gravidade das manifestações orais decorrentes. Antes do diagnóstico, a infiltração da cavidade oral por células leucémicas pode provocar uma ampla variedade de lesões orais (Deliverska & Krasteva, 2013).

O ligamento periodontal e a gengiva têm muitos capilares sanguíneos que contêm diversos tipos de células endoteliais. Estas células têm função hemostática e de reparação tecidual. Contudo, as células endoteliais também participam nos processos fisiopatológicos e na progressão de doenças sistêmicas. Estas células encontram-se em maior número nos tecidos suscetíveis a inflamação e com níveis mais elevados de leucócitos. Desta forma, as células endoteliais permitem que as células leucémicas infiltrem a gengiva e, também, o osso alveolar, embora seja menos frequente (Shankarapillai, Nair, George, & Walsh, 2010; Tsubokawa & Sato, 2014).

Na Leucemia Monocítica Aguda e na Leucemia Mielomonocítica existe monocitose. Como as células endoteliais permitem que as células leucémicas infiltrem os tecidos orais, neste caso, vão permitir que os monócitos se infiltrem na gengiva, levando a alterações periodontais por causa da resposta inflamatória que estes provocam. Os monócitos vão promover a secreção de mediadores pro-inflamatórios como a IL-1, TNF- α , IL-6 e PGE₂, sendo essa a razão para que as alterações periodontais sejam mais frequentes (Kayal, 2013; Motwani et al., 2013).

Assim, as manifestações orais podem ser:

- Consequência direta da infiltração de células leucémicas nos tecidos;
- Secundárias à trombocitopenia e neutropenia;
- Associadas aos efeitos da terapia anti leucémica, sendo a mucosite a manifestação mais comum associada à quimioterapia (Deliverska & Krasteva, 2013; Moghareh et al., 2014).

A hemorragia gengival espontânea, o aumento de volume gengival e as ulcerações na mucosa são as principais manifestações orais nos doentes com Leucemia. As infeções orais recorrentes, como por exemplo, a candidíase e infeções pelo vírus herpes simples, que ocorrem devido à diminuição das defesas imunológicas do hospedeiro, são também frequentes. Na Leucemia, podem surgir alterações nos tecidos periodontais, no entanto, a presença de infeção periodontal prévia, pode interferir no controlo imunológico, dificultando a manutenção da saúde sistémica (Chi, et al., 2010; Guan & Firth, 2015; Hou et al., 1997).

Ainda, outras manifestações orais podem ocorrer, como a presença de uma mucosa com tom cianótico, com equimoses e hematomas, e o aumento da mobilidade dentária (Hasan et al., 2015; Hou, et al., 1997).

Os exames radiográficos podem revelar reabsorções ósseas, generalizadas ou localizadas. Quando o doente tem reabsorções ósseas como resultado da periodontite mas a sua condição periodontal antes da Leucemia é desconhecida, torna-se difícil associar as reabsorções à doença. Contudo, sabe-se que os depósitos localizados de infiltrado leucémico ou a perda de resposta imune provocada pela quimioterapia, podem desencadear perdas ósseas (Lim & Kim, 2014).

3.2.1. Aumento de volume gengival

O aumento de volume gengival faz parte das doenças periodontais e é uma das manifestações orais mais comuns nos doentes com Leucemia, ocorrendo nas fases iniciais da doença. Este consiste no aumento progressivo da gengiva marginal, gengiva aderida e/ou das papilas interdentárias. O aumento de volume gengival deve-se à infiltração gengival de células leucémicas sendo mais comum em doentes com leucocitose (Deliverska & Krasteva, 2013; Guan & Firth, 2015; Hasan et al., 2015; Lim & Kim, 2014).

A infiltração das células leucémicas na gengiva não apresenta género nem idade preferencial. Contudo, é mais comum nas formas agudas da Leucemia, mais precisamente na Leucemia Monocítica Aguda e na Leucemia Mielomonocítica Aguda. O aumento de volume gengival associado à Leucemia aguda geralmente ocorre de forma rápida, desenvolvendo-se só em alguns dias ou semanas. Assim, perante um caso de aumento de volume gengival repentino, é importante a investigação da sua causa através de uma história clínica minuciosa e de exames complementares, como o hemograma, para a avaliação de alterações (Lim & Kim, 2014; Sukhdeo et al., 2014).

Apesar dos fatores inflamatórios locais serem responsáveis por uma maior infiltração de células leucémicas nos tecidos gengivais, um doente com Leucemia e com uma boa higiene oral também pode apresentar aumento de volume gengival. Esse aumento de volume gengival em doentes sem níveis significativos de placa bacteriana é

justificado pela presença de muitos capilares sanguíneos na região e pela leucocitose, que leva à infiltração de células leucémicas sem que fatores inflamatórios locais sejam necessários (Guan & Firth, 2015; Lim & Kim, 2014; Sukhdeo, et al., 2014).

Assim, a acumulação de placa bacteriana leva à inflamação gengival e, na presença de uma Leucemia, pode agravar as manifestações clínicas orais pelo aumento da infiltração de células leucémicas nos tecidos gengivais. A má higiene oral predispõe o doente ao aumento de volume gengival, a hemorragia, a infecções e a ulcerações na mucosa (Hasan et al., 2015; Sukhdeo et al., 2014).

Num doente com aumento de volume gengival, o diagnóstico diferencial deve incluir:

- causa inflamatória, que pode ocorrer devido à presença de placa bacteriana ou cálculo dentário;
- causa medicamentosa, relacionada com a administração de anti-convulsionantes, imunossuppressores ou anti-hipertensores;
- causa sistémica (Sukhdeo et al., 2014).

As características clínicas do aumento de volume gengival diferem consoante a sua etiologia. A presença de placa bacteriana ou cálculo dentário determinam a causa inflamatória e a toma de medicação conduz a causa medicamentosa. Contudo, um aumento de volume gengival com sinais reduzidos de inflamação, de progressão lenta e com consistência firme, é comum no aumento de volume gengival de origem genética. Por outro lado, quando está envolvida infiltração da gengiva por células leucémicas, pode haver também mínima presença de placa bacteriana mas a gengiva apresenta-se edematosa e hemorrágica (Hasan et al., 2015; Patil et al., 2010).

Desta forma, o aumento de volume gengival devido à infiltração de células leucémicas apresenta-se: difuso ou marginal, localizado ou generalizado e com sinais de inflamação gengival. A gengiva está avermelhada, edemaciada, brilhante e com desaparecimento do *stippling*. Ocorre frequentemente hemorragia espontânea ou hemorragia causada por mínimo trauma mecânico (Hasan et al., 2015; Lim & Kim, 2014; Moghareh et al., 2014).

O aumento de volume gengival pode ter diferentes graus de gravidade dependendo dos níveis leucocitários e da higiene oral do doente uma vez que, os antigénios das bactérias periodontais promovem a quimiotaxia das células leucémicas, principalmente das células mieloides e dos monócitos. Assim, verifica-se que o aumento de volume gengival e a infiltração de células leucémicas é mais acentuado nos doentes com periodontite por haver presença de bactérias periodontopatogénicas (Hasan et al., 2015; Sonoi et al., 2012).

Quando existe aumento de volume gengival, a higiene oral é dificultada, aumentando assim o nível de bactérias periodontoatogénicas e consequente agravamento do aumento de volume gengival com recobrimento das superfícies dentárias, provocando mais inflamação, criando assim um ciclo vicioso (Lim & Kim, 2014; Shankarapillai, et al., 2010; Sonoi et al., 2012).

O aumento de volume gengival tende a diminuir ou mesmo a desaparecer após a primeira fase de tratamento anti leucémico, sem que seja necessária intervenção local periodontal (Lim & Kim, 2014; Sonoi et al., 2012).

3.2.2. Hemorragia gengival

A hemorragia gengival talvez seja uma das ocorrências mais comuns na prática diária da medicina dentária. Uma hemorragia gengival significativa e espontânea é difícil de controlar e deve implicar uma investigação sistémica. Esta é considerada uma das manifestações orais mais frequentes nas fases iniciais da Leucemia e que leva o doente a procurar cuidados médicos (Angst et al., 2011; Hou et al., 1997).

A hemorragia gengival geralmente resulta de um processo de inflamação crónica gengival induzido por placa bacteriana e não costuma ser espontânea. É provável que a hemorragia gengival espontânea seja resultado dos efeitos da Leucemia, como a diminuição de células hematológicas funcionais (trombocitopenia). Assim, quando um doente tem uma boa higiene oral mas, por outro lado, apresenta hemorragia gengival espontânea, é relevante considerar e procurar uma causa sistémica (Guan & Firth, 2015).

4. Correlação da doença periodontal com a Leucemia

4.1 Placa bacteriana e hemorragia gengival

Verifica-se que os doentes com Leucemia crónica têm os níveis de placa bacteriana e os valores de profundidade de sondagem mais elevados comparativamente com os doentes com Leucemia aguda. Esta evidência corrobora com o facto de estes doentes terem geralmente mais idade e, portanto, estão mais sujeitos aos fatores etiológicos ambientais da doença periodontal. A profundidade de sondagem é também mais elevada nos doentes fumadores, o que também é previsível. Um nível educacional elevado parece ser um fator protetor da perda de inserção (Angst, Dutra, Moreira, & Kantorski, 2012).

Geralmente, a higiene oral é pior nos doentes pediátricos com LLA quando comparados com crianças saudáveis, no entanto, caso os doentes e os pais sejam motivados e instruídos preventivamente, os resultados podem inverter-se. A hemorragia gengival é mais frequente nos doentes, sendo que a concentração de TNF- α é diretamente proporcional à presença de hemorragia gengival. Os doentes que estão a fazer quimioterapia também apresentam mais inflamação gengival do que as crianças saudáveis (Babu & Kavyashree, 2015; Javed et al., 2012; Pels, 2014).

A reabsorção óssea e hemorragia gengival encontradas nos doentes com Leucemia são, geralmente, proporcionais com o aumento de placa bacteriana. Por outro lado, a inflamação gengival e as perdas ósseas podem ser justificadas, nas formas agudas e mais graves da doença, pela infiltração de células leucémicas que provocam a inflamação periodontal aguda. Num doente com imunossupressão, a capacidade de eliminação dos agentes patogénicos está reduzida, pelo que, se agravará o estado periodontal. E ainda, a conjugação da inflamação com a dor e o consequente detrimento da higiene oral por parte do doente leva à evolução da doença periodontal (Angst et al., 2012; Meyer et al., 2000).

4.2. Correlação de parâmetros hematológicos com parâmetros periodontais

Na Leucemia, os parâmetros hematológicos dos doentes têm, previsivelmente, valores alterados, podendo estar aumentados ou diminuídos. Geralmente, os valores apresentam uma diminuição significativa na contagem de eritrócitos ($< 3.5 \times 10^3/\text{mm}^3$) e de plaquetas ($< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$) e um aumento do número de leucócitos ($> 11.0 \times 10^3/\text{mm}^3$) (Hasan et al., 2015; Meyer et al., 2000; Sukhdeo et al., 2014).

Os valores hematológicos num hemograma de um doente sem alterações hematológicas devem estar dentro dos seguintes intervalos de valores:

- Hemoglobina 11-13g (%);
- Contagem total de Leucócitos $4.0-11.0 \times 10^3/\text{mm}^3$:
 - Neutrófilos 40-70 %;
 - Linfócitos 20-40 %;
 - Eosinófilos 1-8 %;
 - Basófilos 1-4 %;
 - Monoblastos 0%.
- Eritrócitos $3.5-5.5 \times 10^6/\text{mm}^3$;
- Plaquetas $150-450 \times 10^3/\text{mm}^3$;
- Velocidade de sedimentação 2-12 mm/h (Hasan et al., 2015).

Ainda não há consenso científico relativamente à correlação entre os valores hematológicos e os parâmetros periodontais. Existem estudos que encontram correlação entre parâmetros periodontais e hematológicos, sendo que a prevalência e extensão das manifestações orais provocadas pela Leucemia são frequentes nos doentes que têm um aumento significativo do número de leucócitos, principalmente dos monoblastos, e uma diminuição dos valores plaquetários e eritrocitários, em concordância com o que é previsível nas formas agudas da doença. Estas alterações hematológicas parecem ser a causa das mudanças periodontais, devido: ao infiltrado leucémico nos tecidos, à perda

da capacidade funcional das plaquetas e ainda, à imunossupressão. Contudo, existem outros estudos que não obtiveram resultados que evidenciassem interdependência entre a contagem leucocitária e os parâmetros periodontais (Angst et al., 2012; Lim & Kim, 2014; Meyer et al., 2000).

É mais comum haver uma leucocitose $> 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ em doentes com LMA, ocorrendo o aumento intravascular das células leucémicas, o que origina complicações como a infiltração de células leucémicas que leva à ativação de inflamações, principalmente no tecido periodontal (Rose-Inman & Kuehl, 2014)

Um estudo realizado em 1997 verificou que a probabilidade de hemorragia gengival aumenta significativamente em doentes com diminuição dos níveis plaquetários. Neste estudo, 80% dos doentes com níveis plaquetários $< 25 \times 10^3/\text{mm}^3$ e 40% dos doentes com $< 60 \times 10^3/\text{mm}^3$, apresentaram hemorragia gengival (Hou et al., 1997).

Desta forma, o aumento do risco hemorrágico e a ocorrência efetiva de episódios hemorrágicos espontâneos em doentes com Leucemia podem ser relacionados com a trombocitopenia subjacente.

Contudo, em 2012 foi publicado um estudo que demonstra a não interdependência entre níveis plaquetários e a hemorragia gengival em doentes com Leucemia. Apesar de considerar que os níveis plaquetários extremamente baixos possam ser responsáveis por episódios hemorrágicos, os resultados não correlacionam a hemorragia gengival com os níveis plaquetários mas sim com elevados níveis de placa bacteriana (Angst et al., 2012).

Por outro lado, verificou-se que existe correlação entre a hemorragia gengival com o aumento de volume gengival, sugerindo que este último ocorra devido a inflamação gengival associada a acumulação de placa bacteriana (Angst et al., 2012).

Apesar de diversos casos clínicos publicados sugerirem que a má higiene oral nos doentes com Leucemia pode estar associada ao aumento da infiltração leucêmica, só em 2010 é que se realizou um estudo com um grupo de doentes com Leucemia com tamanho substancial. Neste estudo, os resultados indicaram uma forte associação entre a má higiene oral com o aumento de volume gengival e também com a perda de suporte periodontal, devendo-se à infiltração de células leucémicas. Assim, reforçou o conceito

de que a placa bacteriana é o principal fator etiológico da doença periodontal em doentes com Leucemia porque há aumento dos níveis de leucócitos na corrente sanguínea com consequente infiltração de tecidos e órgãos (Shankarapillai et al., 2010).

Desta forma, são muito escassos os estudos que avaliem efetivamente a correlação dos parâmetros periodontais com a Leucemia. A maior parte da literatura publicada trata-se de casos clínicos ou investigações de carácter retrospectivo, pelo que os dados periodontais anteriores ao diagnóstico são desconhecidos.

Apesar das limitações, uma maior preocupação em manter os dados periodontais e hematológicos dos doentes atualizados pode ter importância para futuros estudos prospetivos, que têm maior relevância científica do que os retrospectivos.

5. Abordagem do Médico Dentista no doente com Leucemia

A avaliação inicial de qualquer doente deve incluir uma anamnese e um exame extra-oral e intra-oral. Desta forma, é possível identificar alterações orais e realizar um diagnóstico, permitindo a escolha do tratamento mais adequado (Guan & Firth, 2015).

O Médico Dentista, perante um doente com níveis reduzidos de placa bacteriana mas com aumento de volume gengival ou com hemorragia gengival, deve considerar a possibilidade de haver envolvimento sistémico e proceder à investigação da causa, através de um pedido de análises hematológicas (Guan & Firth, 2015; Hasan et al., 2015; Sukhdeo et al., 2014).

Uma vez observadas manifestações orais e alterações hematológicas, o Médico Dentista deve encaminhar o doente para consulta com o Médico Assistente a fim de proceder a um correto diagnóstico através de exames mais objetivos. O esfregaço de sangue periférico e o mielograma são exames que determinam o diagnóstico definitivo da Leucemia. Devido à complexidade da doença, o planeamento das prioridades dos tratamentos periodontais e dentários do doente deve ser feito de forma multidisciplinar uma vez que, vai depender do estado de saúde geral do mesmo. O Médico Dentista deve estar incluído antes, durante e após a quimioterapia (Rose-Inman & Kuehl, 2014; Zimmermann et al., 2015).

Quando se pretende avaliar a presença de infiltração de células leucémicas na gengiva, a biópsia é um procedimento arriscado, principalmente quando realizado em doentes com Leucemia aguda, pelo risco inerente de desenvolver hemorragia e infeção. Como alternativa, tem sido considerada a biópsia aspirativa, sendo um procedimento efetivo, seguro e simples (Abdullah et al., 2002; Guan & Firth, 2015).

Os alisamentos radiculares são considerados procedimentos invasivos e quando são necessários antes ou durante a quimioterapia devem ser realizados após a análise dos parâmetros hematológicos e com profilaxia antibacteriana. Após a quimioterapia estes podem ser realizados sem qualquer restrição (Hasan et al., 2015; Zimmermann et al., 2015).

Geralmente, o intervalo de tempo entre o diagnóstico de Leucemia e o início da quimioterapia é curto. Idealmente, o doente deve ser examinado por um Médico

Dentista logo após o diagnóstico e pelo menos 2 semanas antes do início da quimioterapia, permitindo a prévia eliminação de eventuais focos infecciosos uma vez que a neutropenia provocada pela quimioterapia predispõe o doente ao desenvolvimento de infecções sistêmicas. Nesta fase, são ponderadas as prioridades terapêuticas e os tratamentos não urgentes devem ser adiados para quando se verificar condições clínicas e hematológicas adequadas (Holt, Potts, Toon, & Yoder, 2015; Zimmermann et al., 2015).

Devem ser realizados os tratamentos dentários e periodontais necessários e é importante a motivação do doente para a manutenção de uma boa higiene oral ao longo das fases terapêuticas (Franch, Esteve, & Pérez, 2011; Zimmermann et al., 2015).

As manifestações orais da Leucemia aguda ocorrem no início da doença e a realização de procedimentos dentários não urgentes pode agravar a situação sistêmica. Assim, perante um doente com Leucemia numa fase aguda, os tratamentos dentários devem limitar-se à motivação para a higiene oral e à utilização de antissépticos orais (Hasan et al., 2015; Lim & Kim, 2014; Sukhdeo et al., 2014).

Antes da quimioterapia, quando não é possível realizar todos os tratamentos orais que o doente necessite, deve-se dar prioridade à eliminação de focos infecciosos. É importante a extração de dentes periodontalmente comprometidos, isto é, de dentes com significativa reabsorção óssea e mobilidade. Os dentes periodontalmente viáveis devem ser mantidos e ser realizados alisamentos radiculares com profilaxia antibacteriana (Zimmermann et al., 2015).

Os doentes que estão a ser tratados com quimioterapia são imunodeprimidos devido à neutropenia que a mesma provoca. Consequentemente, ficam mais suscetíveis às infecções sistêmicas. Assim, é importante a profilaxia antibacteriana em procedimentos que sejam efetuados nesse período (Guan & Firth, 2015; Zimmermann et al., 2015).

Principalmente o tratamento anti leucémico para a LMA, inclui a administração de poli quimioterapia e/ou o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, que elevam as taxas de morbilidade e mortalidade desses doentes. Os tratamentos periodontais e dentários devem ser planeados após a avaliação sistêmica por parte do Médico Assistente e do Hematologista. Caso seja estritamente necessário e a

condição sistêmica do doente o permita, os tratamentos periodontais, como os alisamentos radiculares, devem ser feitos sob profilaxia antibacteriana (Reenesh et al., 2012).

Durante a quimioterapia, caso os tratamentos periodontais sejam necessários, como os alisamentos radiculares e a gengivetomia, só devem ser realizados nos doentes com níveis plaquetários $> 60 \times 10^3/\text{mm}^3$. Se os doentes não tiverem este valor mínimo, os tratamentos devem ser adiados para uma fase posterior à quimioterapia (Sukhdeo et al., 2014; Zimmermann et al., 2015).

A quimioterapia pode também diminuir os níveis plaquetários, levando a episódios hemorrágicos, pelo que doentes com $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ não têm indicação para fazer a remoção mecânica de placa bacteriana mas antes devem usar antissépticos sem álcool (Holt et al., 2015).

Em doentes com trombocitopenia, os tratamentos periodontais devem ser adiados para depois da quimioterapia. Por outro lado, se os médicos concluírem que é estritamente necessário porque o risco de infeção sistêmica é elevado, para além da profilaxia antibacteriana, pode também estar indicada a transfusão plaquetária no dia da cirurgia para controlo da hemorragia (Franch et al., 2011; Zimmermann et al., 2015).

A hemorragia gengival espontânea, comum em doentes com trombocitopenia, pode desencorajá-los à prática de uma boa higiene oral. É importante que o doente seja motivado pois, é mais provável ocorrer hemorragia gengival em tecidos inflamados (Shankarapillai, et al., 2010).

O aumento de volume gengival resolve-se após a primeira fase de quimioterapia sem qualquer intervenção periodontal (Lim & Kim, 2014).

Após a quimioterapia, o Médico Dentista não tem restrições relativamente aos tratamentos periodontais pois, pressupõe a remissão da doença e das suas condições sistêmicas. Por outro lado, durante os primeiros 6 meses após a conclusão dos ciclos de quimioterapia, alguns tratamentos, como os procedimentos cirúrgicos, necessitam de profilaxia antibacteriana (Zimmermann et al., 2015).

III. Conclusão

A Leucemia caracteriza-se pela produção e proliferação de células hematológicas neoplásicas na medula óssea, que levam a uma diminuição da produção das células hematopoiéticas normais. As manifestações orais e sistêmicas são mais comuns nas formas agudas da doença e resultam da infiltração de células leucêmicas nos tecidos e/ou das alterações hematológicas, que originam processos infecciosos e hemorrágicos.

A doença periodontal corresponde a um processo inflamatório multifatorial, que destrói o periodonto. Esta, num doente com Leucemia, pode agravar as manifestações orais porque a presença de inflamação gengival faz com que, através dos processos imunológicos, haja infiltração de células leucêmicas nos tecidos gengivais.

Nas Leucemias agudas, principalmente na LMA, estas manifestações são graves e têm um desenvolvimento rápido. Devido à gravidade deste tipo de Leucemia, o tratamento deve ser precoce para que a doença não progrida.

As manifestações orais resultam de problemas subjacentes da Leucemia como: trombocitopenia, neutropenia ou infiltração de células leucemias nos tecidos. A linfadenopatia, a hemorragia gengival, a presença de ulcerações da mucosa, as infeções fúngicas e virais recorrentes e o aumento de volume gengival são das principais manifestações nos doentes com Leucemia.

A placa bacteriana e os maus hábitos de higiene oral são os principais fatores etiológicos das alterações periodontais em doentes com Leucemia, manifestando-se como aumento de volume gengival e hemorragia gengival espontânea.

Uma vez que as manifestações orais podem ser os primeiros e únicos sinais e sintomas da Leucemia, o Médico Dentista pode ser o primeiro profissional de saúde a interagir com um doente com Leucemia, sem que este tenha ainda conhecimento da doença oncológica.

A suspeita de envolvimento sistémico, deve implicar o pedido de exames analíticos e se estes confirmarem alterações hematológicas, o Médico Dentista deve

encaminhar o doente ao Médico Assistente para que seja realizado um correto diagnóstico.

É importante que os profissionais de saúde estejam atentos ao estado geral de saúde dos doentes e vigilantes a manifestações sistêmicas, tais como: astenia, febre ou perda de peso. Os Médicos Dentistas devem estar especialmente atentos a manifestações orais como o aumento de volume gengival, hemorragia gengival e infecções bacterianas, virais ou fúngicas recorrentes.

A medicina dentária deve estar incluída no contexto multidisciplinar do doente com Leucemia. O Médico Dentista deve conseguir desenvolver, juntamente com o Hematologista, estratégias terapêuticas individuais para antes, durante e após a quimioterapia. Este deve contribuir para a diminuição da morbilidade relacionada com as complicações orais da doença e intervir nas outras que os tratamentos anti leucémicos possam provocar, aumentando assim o conforto e qualidade de vida dos doentes.

IV. Bibliografia

- Abdullah, B. H., Yahya, H. I., Kummoona, R. K., Hilmi, F. a, & Mirza, K. B. (2002). Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 31(1), 55–58. doi:10.1034/j.1600-0714.2002.310109.x
- American Association of Cancer Research. AACR Cancer Progress Report 2014. *Clinical Cancer Research* 2014;20(Supplement1):SI-S112
- Angst, P., Dutra, D., Moreira, C. H. C., & Kantorski, K. Z. (2012). Periodontal status and its correlation with haematological parameters in patients with leukaemia. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(11), 1003–10. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01936.x
- Angst, P., Dutra, D., Moreira, C., & Kantorski, K. (2011). Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results. *Brazilian Oral Research*, 25(6), 544–549.
- Babu, N. S. V., & Kavyashree, B. S. (2015). Comparative Evaluation of Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Scientific Study*, 2(10), 52–55. doi:10.17354/ijss/2015/12
- Baccarani, M., Pileri, S., Steegmann, J.-L., Muller, M., Soverini, S., & Dreyling, M. (2012). Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23 Suppl 7(August 2003), vii72–7. doi:10.1093/annonc/mds228
- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology* 2000, 62, 203–217.

- Benedetto, A. Di, Gigante, I., Colucci, S., & Grano, M. (2013). Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 503754. doi:10.1155/2013/503754
- Bennett, J., Catovsky, D., Daniel, M., Flandrin, G., Galton, D., Gralnick, H., & Sultan, C. (1985). Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia: a Report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine*, 103(4), 626–629.
- Bradley, C. J., Dahman, B., Jin, Y., Shickle, L. M., & Ginder, G. D. (2011). Acute myeloid leukemia: how the uninsured fare. *Cancer*, 117(20), 4772–8. doi:10.1002/cncr.26095
- Buss, E. C., & Ho, A. D. (2011). Leukemia stem cells. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 129(10), 2328–36. doi:10.1002/ijc.26318
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. O. E. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral Manifestations of Systemic Disease. *American Family Physician*, 82(11), 1381–1388.
- Deliverska, E. G., & Krasteva, A. (2013). Oral signs of leukemia and dental management – literature data and case report. *Journal of IMAB*, 19(4), 388–391. doi:10.5272/jimab.2013194.388
- Dores, M., Devesa, S. S., Curtis, R. E., Linet, M. S., & Morton, L. M. (2012). Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the. *Blood*, 119(1), 2001–2007. doi:10.1182/blood-2011-04-347872.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(6), 1374–403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027

- Franch, A., Esteve, C., & Pérez, M. G. (2011). Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), e53–e59. doi:10.4317/jced.3.e53
- Ghia, P., & Hallek, M. (2014). Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 99(6), 965–72. doi:10.3324/haematol.2013.096107
- Guan, G., & Firth, N. (2015). Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukaemia: a case report. *Australian Dental Journal*, 60(1), 123–7. doi:10.1111/adj.12272
- Gupta, V., Tallman, M. S., & Weisdorf, D. J. (2011). Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood*, 117(8), 2307–18. doi:10.1182/blood-2010-10-265603
- Hajishengallis, E., & Hajishengallis, G. (2013). Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *Journal of Dental Research*, 93(3), 231–7. doi:10.1177/0022034513507956
- Hajishengallis, G., Chavakis, T., Hajishengallis, E., & Lambris, J. D. (2015). Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 98(October), 1–10. doi:10.1189/jlb.3VMR1014-468R
- Hajishengallis, G. (2014). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44. doi:10.1038/nri3785
- Hasan, S., Khan, N. I., & Reddy, L. B. (2015). Leukemic gingival enlargement: Report of a rare case with review of literature. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 5(1), 65–7. doi:10.4103/2229-516X.149251
- Holt, E. R., Potts, T., Toon, R., & Yoder, M. (2015). Oral Manifestations of Cancer Therapies: Advice for the Medical Team. *The Journal for Nurse Practitioners*, 11(2), 253–257. doi:10.1016/j.nurpra.2014.09.010

- Hou, G., Huang, J., & Tsai, C. (1997). Analysis of oral manifestations of leukemia : a retrospective study. *Oral Diseases*, 138(November 1996), 31–38.
- Igari, K., Kudo, T., Toyofuku, T., Inoue, Y., & Iwai, T. (2014). Association between periodontitis and the development of systemic diseases. *Oral Biology and Dentistry*, 2(1), 4. doi:10.7243/2053-5775-2-4
- Instituto Nacional de Estatística (2014). *Anuário Estatístico de Portugal 2013*. [Internet] Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=223549784&DESTAQUESmodo=2, acedido a 06/03/2015
- Instituto Nacional de Estatística (2014). *Risco de Morrer 2012*. [Internet] Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=217437129&DESTAQUESmodo=2, acedido a 07/03/2015
- Javed, F., Utreja, A., Bello Correa, F. O., Al-Askar, M., Hudieb, M., Qayyum, F., Al-Hezaimi, K. (2012). Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 83(3), 303–9. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.11.003
- Kayal, R. a. (2013). The role of osteoimmunology in periodontal disease. *BioMed Research International*, 2013, 639368. doi:10.1155/2013/639368
- Lim, H.-C., & Kim, C.-S. (2014). Oral signs of acute leukemia for early detection. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 44(6), 293–9. doi:10.5051/jpis.2014.44.6.293
- Lu, H., Xu, M., Wang, F., Liu, S., Gu, J., & Lin, S. (2014). Chronic stress enhances progression of periodontitis via α 1-adrenergic signaling: a potential target for periodontal disease therapy. *Experimental & Molecular Medicine*, 46(10), e118. doi:10.1038/emm.2014.65
- Mckenna, S. J. (2000). Leukemia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 89(2), 137–139.

- Meyer, U., Kleinheinz, J., Handschel, J., Kruse-Losler, B., Weingart, D., & Joos, U. (2000). Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(4), 153–158. doi:10.1034/j.1600-0714.2000.290402.x
- Moghareh, A., Izadi, M., Shirani, S., Nasiri, S., & Malekzadeh, M. (2014). Gingival Enlargement : A Review Article. *Avicenna Journal of Dental Research*, 4(2), 1–13.
- Motwani, M., Patni, V., Motghare, P., Ingole, R., Pal, D., & Dutta, A. (2013). Oral Symptoms As Primary Manifestation Of Acute Myeloid Leukemia: A Case Report. *International Journal of Case Reports*, 3(1), 98–104.
- Navarrete, M., García, J., Dutzan, N., Henríquez, L., Puente, J., Carvajal, P., Gamonal, J. (2014). Interferon- γ , interleukins-6 and -4, and factor XIII-A as indirect markers of the classical and alternative macrophage activation pathways in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 85(5), 751–60. doi:10.1902/jop.2013.130078
- Nishiwaki, S., & Miyamura, K. (2012). Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 53(4), 550–6. doi:10.3109/10428194.2011.615424
- Patil, S., Kalla, N., Ramesh, D. N. S. V, & Kalla, A. R. (2010). Leukemic gingival enlargement : a report of two. *Archives of Orofacial Sciences*, 5(2), 69–72.
- Pavlů, J., & Apperley, J. F. (2013). Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 8(1), 43–51. doi:10.1007/s11899-012-0149-7
- Pels, E. (2014). Evaluation of Gingival Conditions and Saliva TNF- α Concentration in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Polish Journal of Public Health*, 124(2), 81–85. doi:10.2478/pjph-2014-0018
- Ramseier, C. a., Duong, H.-Y., & Schmid, E. (2014). Natural History of Periodontitis. *Current Oral Health Reports*, 1(4), 286–294. doi:10.1007/s40496-014-0034-7

- Reenesh, M., Munishwar, S., & Rath, S. K. (2012). Generalised leukaemic gingival enlargement: a case report. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 3(3), e5. doi:10.5037/jomr.2012.3305
- Rose-Inman, H., & Kuehl, D. (2014). Acute leukemia. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(3), 579–96. doi:10.1016/j.emc.2014.04.004
- Shankarapillai, R., Nair, M. A., George, R., & Walsh, L. J. (2010). Periodontal and Gingival Parameters in Young Adults with Acute Leukaemia in Kerala, South India. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 8(4), 395–400.
- Sonoi, N., Soga, Y., Maeda, H., Ichimura, K., Yoshino, T., Aoyama, K., Takashiba, S. (2012). Histological and immunohistochemical features of gingival enlargement in a patient with AML. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University*, 100(2), 254–7. doi:10.1007/s10266-011-0051-0
- Sukhdeo, J., Kapil, S., & Neeraj, T. (2014). A Case of Diffuse Gingival Enlargement in Acute Myeloblastic Leukemia (AML M1). *International Journal of Scientific Study*, 1(5), 40–43.
- Tsubokawa, M., & Sato, S. (2014). In vitro analysis of human periodontal microvascular endothelial cells. *Journal of Periodontology*, 85(8), 1135–42. doi:10.1902/jop.2013.130209
- Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. a, Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937–51. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
- Vu, K., Manjappa, S., DiPersio, J. F., Gao, F., Westervelt, P., Vij, R., Romee, R. (2015). Hematologic Recovery after Pretransplant Chemotherapy Does Not Influence Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 1–6. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.022

- Wagner, G., Fenchel, K., Back, W., Schulz, A., & Sachse, M. M. (2012). Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 10(1), 27–36. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x
- Walter, R. B., Othus, M., Burnett, A. K., Bob, L., Kantarjian, H. M., Ossenkoppele, G. J., Estey, E. H. (2013). Significance of FAB subclassification of “ acute myeloid leukemia , NOS ” in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*, 121(13), 2424–2432. doi:10.1182/blood-2012-10-462440.
- World Health Organization. (2015). *Cancer*. [Internet] Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>, acessado a 06/03/2015
- World Health Organization. (2014). *Cancer Country Profiles 2014*. [Internet] Disponível em: http://www.who.int/cancer/country-profiles/prt_en.pdf?ua=1, acessado a 06/03/2015
- Yost, S., Duran-Pinedo, A. E., Teles, R., Krishnan, K., & Frias-Lopez, J. (2015). Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Medicine*, 7(1), 27. doi:10.1186/s13073-015-0153-3
- Zimmermann, C., Meurer, M. I., Grando, L. J., Gonzaga Del Moral, J. Â., da Silva Rath, I. B., & Schaefer Tavares, S. (2015). Dental treatment in patients with leukemia. *Journal of Oncology*, 2015, 1–14. doi:10.1155/2015/571739